

(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-194209

(43)公開日 平成5年(1993)8月3日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/22	ADS	8413-4C		
	ABN	8413-4C		
	ABU	8413-4C		
	ABX	8413-4C		
C 0 7 C 69/712	Z	9279-4H		

審査請求 未請求 請求項の数1(全 5 頁)

(21)出願番号 特願平4-46423

(22)出願日 平成4年(1992)1月21日

(71)出願人 000105121

グレラン製薬株式会社

東京都世田谷区野沢3丁目3番9号

(72)発明者 本多 秀雄

東京都目黒区鷹番三丁目13番5号 704号

(72)発明者 岩田 雄

千葉県松戸市栄町五丁目347番地 サンハウス 101号

(72)発明者 高橋 和哉

東京都品川区中延四丁目1番19号 TKビル 305号

(72)発明者 坂東 和良

神奈川県相模原市上矢部一丁目9番1号

(54)【発明の名称】 血管内皮細胞機能改善剤

(57)【要約】

【目的】 フェノフィブラートを有効成分とする医療上有用な血管内皮細胞機能改善剤を提供する。

【構成】 本発明薬剤は、フェノフィブラートを有効成分とするものであり、フェノフィブラート単独またはこれと薬剤的に許容される添加剤とから成る。投与経路としては、経口、注射および粘膜投与による方法が採用され、本発明薬剤の投与量は、製剤成分であるフェノフィブラートの量に換算した場合、経口剤、注射剤および粘膜投与剤として使用する場合は通常それぞれ10mg～800mg/日、5mg～300mg/日 および5mg～400mg/日程度である。

【効果】 本発明薬剤は、動脈硬化、高血圧、糖尿病などにおける血管内皮細胞の機能低下を改善し、当該疾病における血管障害の治療に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】フェノフィブラートを含有する血管内皮細胞機能改善剤

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はフェノフィブラート (fenofibrate) を含有する血管内皮細胞機能改善剤に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、平均寿命の延長に伴い、動脈硬化、高血圧、糖尿病などいわゆる成人病が年々増加を続けているが、これらの成人病において共通し治療が困難で問題となるものの一つに血管病変とそれに起因する疾病がある。すなわち、血管病変は急激な病状の悪化はもたらさないが、穏やかに悪化しながら生体に計り知れないダメージを及ぼしてしまうからである。

【0003】この血管病変の進行過程において殊に注目されているのが、血管内皮細胞 (以下「ET」と略称することもある) の傷害による機能低下である。動脈硬化の発症は、ETの傷害に端を発すると言われ、また高血圧・糖尿病においては持続的な血管内の圧力の上昇が、ETを傷害することが知られている。

【0004】ETは、血管の内腔をおおっている細胞であり、従来から抗血栓や選択的物質透過に関する機能が知られているが、最近になって、ET自身が様々な物質を産生し、血管平滑筋の収縮や弛緩を調整する機能も有することが明らかにされた。従って、ETが傷害されることは、生体にとって極めて危険な状態とすることができる。

【0005】最近明らかにされたETの緊張調節機能には、内皮細胞から遊離される血管内皮由来弛緩因子 (Endothelium derived relaxing factor: EDRF) の存在が重要であり、また動脈硬化、高血圧、糖尿病などにおいてETの機能低下によるEDRFの遊離減少が血管病変の病態生理に重要な役割を演じていることが報告されている。

【0006】しかしながら、生体内でどのような機序でETが傷害されるかはまだ解明されておらず、ましてETに対して保護作用を有し、動脈硬化、高血圧、糖尿病などの原因となる、あるいはこれらに起因する血管病変を阻止・治療する薬物は見いだされていない。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、EDRFの生成能低下を改善し、ETに対して保護作用を示す薬物があれば動脈硬化、高血圧、糖尿病などにおける血管病変の進行を阻止し、これらの疾病を治療できるものと考えられることから、このような機能改善ないし保護作用を有する薬物を見い出すことを解決すべき課題とした。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記の事情に鑑み鋭意研究し、フェノフィブラートがETの機能低下を改善することを見出し、さらに研究の結果、本発明を完成させるに至った。

【0009】すなわち、糖尿病モデル (例えばストレプトゾトシン誘発糖尿病ラット) のETの機能低下に対して、多数の化合物を対象薬物としてその治療効果を調べたところ、フェノフィブラートがETに対する優れた保護作用を有することを見出した。本発明はフェノフィブラートを有効成分とするET機能改善剤に関し、本発明の目的はこのような医療上の価値を有する薬剤を提供することにある。

【0010】本発明薬剤に使用されるフェノフィブラートは、化学名を2-〔p-(p-クロロベンゾイル)フェノキシ〕-2-メチルプロピオン酸イソプロピルエステルと称し、既に世界各国において高脂血症用剤として賞用されている化合物である。今回、本発明者らが見出したET機能改善作用は、フェノフィブラートの新たな作用であり、従来知られているコレステロール低下作用およびトリグリセリド低下作用等に基づくものではない。このことは、コレステロール低下作用およびトリグリセリド低下作用を示さない低い用量でもETの機能低下を改善することなどにより裏付けられる。

【0011】本発明薬剤は、フェノフィブラートを有効成分とするものであり、フェノフィブラート単独またはこれと薬剤的に許容される添加物とから成る。

【0012】本発明薬剤の投与経路としては、経口、注射および眼、口腔、直腸などへの粘膜投与による方法が採用されるので、各投与経路に応じた具体的な製剤について以下に説明する。

【0013】経口投与による場合、上記添加物としては、経口剤を構成できる製剤成分であって本発明の目的を達成し得るものならばどのようなものでも良いが、通常は賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤などの公知の製剤成分が選択される。従って、本発明薬剤における具体的な経口剤としては、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、シロップ剤、カプセル剤などの剤形が挙げられる。

【0014】注射による場合、上記添加物としては、水性注射剤あるいは非水性注射剤を構成できる製剤成分が使用され、通常は溶解剤ないし溶解補助剤、懸濁化剤、pH調整剤、安定剤などの公知の製剤成分が使用されるが、さらに投与時に溶解あるいは懸濁して使用するための粉末注射剤を構成する公知の製剤成分であっても良い。

【0015】粘膜投与による場合、上記添加物としては、水性あるいは非水性の液剤、ゲル剤および軟膏剤を構成できる製剤成分が使用され、通常は溶解剤、溶解補助剤、懸濁化剤、乳化剤、緩衝剤、粘稠剤、安定剤、保存剤、ワセリン、精製ラノリン、流動パラフィン、プラ

スチベース<sup>▲R▼</sup>（商品名：米国スクイブ・アンド・サンズ社）などの公知の製剤成分が使用される。

【0016】上記製剤成分を使用して所望の経口剤、注射剤ないし粘膜投与剤を得るためには、第十一改正日本薬局方（日局XI）記載の製造方法ないしこれに適当なモディフィケーションを加えた製造方法によって製造することができる。

【0017】本発明薬剤の投与対象は哺乳動物、ヒトであり、特にヒトのETの機能低下を改善したりETを保護する目的で使用できるので、本発明薬剤はETの異常を伴う血管病変、動脈硬化、高血圧、糖尿病などによる血管障害の予防・治療のために有効である。換言すれば、本発明薬剤はかかる血管病変、血管障害を伴う動脈硬化症、高血圧症、糖尿病などの疾病自体の予防・治療のためにも有効である。

【0018】本発明薬剤に使用するフェノフィブラートは、極めて低毒性であり安全域の高い化合物である。本発明薬剤の投与量は、製剤成分であるフェノフィブラートの量に換算した場合、経口剤として使用する場合は通常10mg～800mg/日程度であり、好ましくは20～500mg/日程度であり、また注射剤として使用する場合は通常5～300mg/日程度であり、好ましくは10～200mg/日程度である。

【0019】さらに、粘膜投与剤として使用する場合は、通常5～400mg/日程度であり、好ましくは10～200mg/日程度である。

【0020】上記投与量は、具体的には上記疾病の罹病期間、血管病変の進行度、患者の年齢、性別、体重などを考慮してその最適量が決められる。なお、血管病変の進行度は血管造影法、X線CT法、超音波断層法、磁気共鳴画像法（MRI）などによって判定することができる。

【0021】本発明薬剤を治療剤として使用する場合は、治療対象は、心臓、脳、網膜、腎を含む様々な部位の動脈硬化症、高血圧症、糖尿病などの患者であるが、いずれの場合もできるだけ症状の軽い時期から疾病予防の目的を兼ねて投与することができる。本発明薬剤は単独で用いても良いが、もちろん既存の高脂血症用剤（例：プラバスタチンナトリウム、プロブコール、リノール酸エチル、大豆油不ケン化物）、血圧降下剤（例：塩酸ニカルジピン、カプトプリル、ピンドロール、塩酸ブラゾシン）あるいは糖尿病用剤（例：クロルプロバミド、アセトヘキサミド、トルブタミド）などと併用することが可能である。

#### 【0022】

【作用】以下に本発明の有効成分であるフェノフィブラートを用いた治療実験とその結果を説明する。

【0023】糖尿病性血管障害が進行すると、EDRFの遊離低下がおこり、アセチルコリンによる弛緩反応が低下すると言われているが、ストレプトゾトシン誘発糖

尿病ラットにおいては血管内皮依存性弛緩反応の低下が報告されている。本発明者らは、このモデルを使いアセチルコリン弛緩反応をみることにより、フェノフィブラートがEDRF生成能低下を改善し、従って内皮細胞障害の進行を阻止していることを証明した。次に、実験例をもってさらに詳しく説明する。

#### 【0024】糖尿病モデルを用いたフェノフィブラートによる血管内皮細胞機能改善作用

【0025】ストレプトゾトシンによる糖尿病の誘発  
S1c-SD雄性ラット（7週令）を用い、ストレプトゾトシン（シグマ社製）はクエン酸緩衝液に溶解し、50mg/kgを静脈内投与した。また、正常ラット群では、このクエン酸緩衝液のみを投与した。各群とも飼料および水を自由に与えた。ストレプトゾトシン投与直後よりフェノフィブラートを1週間経口投与した。血清中のグルコースはグルコースHKキッド\*を用い、また血清中のコレステロールおよびトリグリセリドは各々モノテストコレステロール\*およびトリグリカラー\*を用い分光光度計にて測定した。\*商品名：ペーリンガー社・山之内製薬（株）製

#### 【0026】張力の測定

薬剤および3%アラビアゴム水溶液を1週間投与後、放血致死せしめ、胸部大動脈を採取し、37℃のKrebs緩衝液〔(mM)：NaCl 118.0、KCl 4.7、NaCO<sub>3</sub> 25.0、CaCl<sub>2</sub> 2.5、MgSO<sub>4</sub> 1.5、グルコース10〕中で脂肪組織を剥離後、マグナス装置に懸垂し、1gの負荷をかけ、60分間平衡させた。平衡後、標本を10<sup>-6</sup>Mのノルアドレナリンで収縮させ、安定した収縮が得られた後、アセチルコリンを10<sup>-9</sup>Mから10<sup>-5</sup>Mまで累積添加し、内皮依存性の弛緩反応をポリグラフ（141ーサンエイ製）で測定した。

#### 【0027】使用薬剤および化合物

フェノフィブラートは3%アラビアゴム水溶液で懸濁した。塩酸ノルアドレナリン、塩酸パパベリンおよび塩化アセチルコリンは精製水に溶解して用いた。ストレプトゾトシン（シグマ社製）は50mMクエン酸緩衝液に溶解して用いた。

#### 【0028】統計処理

測定値は平均値±標準誤差で表わし、統計解析はダネットの多重比較で行ない、<0.05を有意とした。

#### 【0029】

#### 【結果】

#### 血清コレステロール、トリグリセリドおよびグルコース濃度

血清中のコレステロール、トリグリセリドおよびグルコース濃度はストレプトゾトシン惹起糖尿病ラットにおいて、有意に上昇した。一方、フェノフィブラート30mg/kgの経口投与は血清中のコレステロール、トリグリセリドおよびグルコース濃度を有意に低下させたが、

1 mg/kg の経口投与はこれら血清脂質および血清グルコースに有意な影響を与えなかった。

#### 【0030】アセチルコリンによる内皮依存性の弛緩反応

正常ラットにおいて、アセチルコリンにより、濃度依存的な弛緩反応が認められた。糖尿病ラットにおいては、このアセチルコリンによる内皮依存性弛緩反応が著しく障害された。一方、フェノフィブラート 1 および 30 mg/kg の経口投与はこの内皮依存性弛緩反応の障害を有意に改善した。(表 2 参照)

【0031】以上の事実から、ラットに糖尿病を惹起させることによりアセチルコリンによる内皮依存性弛緩反

応が著しく障害されるが、この弛緩は、フェノフィブラートの経口投与により著明に改善されることを認めた。このフェノフィブラートの改善作用は血清中のグルコース濃度および脂質濃度に有意な変動を与えない用量でも認められ、フェノフィブラートは直接的な内皮細胞保護作用を有するものと認められた。この様にフェノフィブラートが内皮細胞保護作用を有することは、内皮細胞障害に由来する動脈硬化、高血圧および糖尿病性の血管障害に有用であることを示唆するものである。

#### 【0032】

【表 1】

フェノフィブラートの血清コレステロール、トリグリセリドならびにグルコースに及ぼす影響

	mg/kg 経口投与	血 清 中 濃 度 (mg/d)		
		コレステロール	トリグリセリド	グルコース
正 常 ラ ッ ト		45.3±1.8**	58.6±11.6**	78.7±3.7**
糖 尿 病 ラ ッ ト		85.0±12.8	265.1±91.7	405.8±15.5
+ フェノフィブラート	1	67.3±3.4	87.6±16.0	470.7±17.3
+ フェノフィブラート	30	50.0±3.1**	54.9±9.3**	316.6±15.7**

個々の値は平均±標準誤差(1群10匹)

\*\* P<0.01 (糖尿病ラットと比較)

#### 【0033】

【表 2】

フェノフィブラートの血管内皮細胞保護作用(糖尿病ラットの内皮依存性弛緩反応障害に対するフェノフィブラートの改善作用)

	mg/kg 経口投与	アセチルコリンの濃度 -log「アセチルコリン」				
		9	8	7	6	5
正 常 ラ ッ ト		5.2±2.3	19.4±5.9*	30.3±8.2**	65.8±6.5**	76.1±4.7**
糖 尿 病 ラ ッ ト		0.6±0.5	2.9±1.9	1.9±1.5	8.0±3.3	16.9±4.5
+フェノフィブラート	1	3.4±1.8	6.3±3.0	12.8±4.2	32.1±5.7*	44.8±5.5**
+フェノフィブラート	30	6.0±2.7	15.3±3.0*	28.9±3.7**	55.3±6.1**	70.9±4.5**

個々の値はババベリン 10<sup>-4</sup>M による弛緩反応を100%とした時の弛緩%

平均±標準誤差(1群9~10標本)を示す。

\* P<0.05, \*\* P<0.01 (糖尿病ラットと比較)

#### 【0034】

##### 【実施例】

#### 【0035】実施例 1

#### 【0036】

#### 【表 3】

錠剤（1錠中の処方）

フェノフィブラート	100mg
結晶セルロース	80mg
乳糖	48mg
トウモロコシデンプン	20mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg

【0037】上記処方について日本薬局方（日本薬局方）  
製剤総則記載の公知方法に従って錠剤を製した。

【0038】実施例2

【0039】

【表4】

カプセル剤（1カプセル中の処方）

フェノフィブラート	100mg
乳糖	90mg
トウモロコシデンプン	10mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg

【0040】上記処方について日本薬局方（日本薬局方）  
製剤総則記載の公知方法に従って製した調合物（顆粒、  
細粒または粉末）を3号カプセルに充填しカプセル剤を  
得た。

【0041】実施例3

【0042】注射剤（1アンプル中）

フェノフィブラート10mgを公知の溶解剤または界面  
活性剤（例えばポリソルベート80）、等張化剤（例え  
ば 塩化ナトリウム）およびpH調整剤と共に注射用水  
に溶解または乳化した後アンプルに充填、熔封し、加熱  
滅菌処理し注射剤を得た。

【0043】実施例4

【0044】点眼剤（1容器中）

上記注射剤の場合と同様の処方により得られたものを滅  
菌ガラス瓶に充填し、点眼用アダプターおよび栓を施こ  
し点眼剤を得た。

【0045】

【発明の効果】

【0046】フェノフィブラートのETに対する機能低  
下の改善ないし保護作用は、本発明者らが今回初めて見  
い出したものであり、本発明によって動脈硬化、高血  
圧、糖尿病による血管障害などETの異常に伴う血管病  
変に対して安全で、優れた効果を示す薬剤が提供され  
る。換言すれば、本発明によってかかる血管病変がもた  
らす動脈硬化症、高血圧症、糖尿病などの疾病自体の予  
防・治療に対して安全で、優れた効果を有する薬剤が提  
供される。